

¿Nueva frontera? Tratamiento según dominios. La disfunción cognitiva en el TDM

Esta actividad educativa cuenta con la financiación de una beca educativa independiente de Lundbeck Inc.

www.medscape.org/collection/mdd09

www.medscape.org/collection/mdd09

Esta actividad formativa va dirigida a un público internacional de profesionales sanitarios de fuera de los EE. UU., en particular a psiquiatras, médicos de atención primaria y neurólogos que tratan a pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

El objetivo de esta actividad es tomar conciencia de los dominios de la depresión, las dificultades funcionales de los pacientes con TDM y disfunción cognitiva y su impacto económico.

Tras completar esta actividad, los participantes serán capaces de:

- Explicar la modalidad de tratamiento según dominios y su aplicabilidad a la disfunción cognitiva en el trastorno depresivo mayor (TDM)
- Identificar las necesidades reales del paciente para la recuperación funcional de pacientes con TDM y disfunción cognitiva
- Reconocer el impacto económico de la disfunción cognitiva en el TDM

Instructores y declaraciones de conflicto de intereses

WebMD Global exige que todas las personas que tengan control sobre el contenido de una de sus actividades educativas declaren cualquier relación económica relevante que se haya producido en los últimos 12 meses y que pudiera crear un conflicto de intereses.

Moderador:
Guy M. Goodwin, FMedSci
Profesor de Psiquiatría del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Oxford (Oxford, Reino Unido)

Declaración de conflicto de intereses: **El Dr. Guy M. Goodwin** ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:
Trabajó como asesor o consultor para: Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER; Sunovion Pharmaceuticals Inc.; Teva Neuroscience, Inc.
Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Lundbeck, Inc.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER
Recibió becas de investigación clínica de: SERVIER
Posee acciones, opciones de compra de acciones u obligaciones de: P1vital

Expertos

Madhukar H. Trivedi, MD
Titular de la cátedra “Betty Jo Hay” en Salud Mental; profesor de Psiquiatría; jefe de la División de Trastornos del Estado de Ánimo del Southwestern Medical Center, Universidad de Texas en Dallas, Texas (EE. UU.)

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. **Madhukar H. Trivedi** ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:
Trabajó como asesor o consultor para: Abbott Laboratories; Abdi Ibrahim, Alkermes, Inc.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; AXON; Bristol-Myers Squibb Company; Cephalon, Inc.; Cerecor Inc.; Concert Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; Evotec Ltd.; Fabre-Kramer Pharmaceuticals, Inc., Forest Laboratories, Inc.; GlaxoSmithKline; Janssen Global Services LLC; Janssen Pharmaceuticals, Inc.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; Libby Laboratories, Inc.; Lundbeck, Inc.; Mead Johnson & Company; MedAvante; Medtronic, Inc.; Merck & Co., Inc.; Mitsubishi Pharma America, Inc.; Naurex Inc.; Neuronetics; Organon Pharmaceuticals USA Inc.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; Pamlab, L.L.C.; Parke Davis; Pfizer Inc.; PGxHealth; Phoenix Marketing Solutions; PureTech Ventures Rexahn Pharmaceuticals; Ridge Diagnostics; Roche; Sepracor Inc.; Shire; Sierra Pharmaceuticals Ltd.; SK Biopharmaceuticals Co., Ltd.; Sunovion Pharmaceuticals Inc.; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.; Tal Medical; Targacept, Inc.; Transcept Pharmaceuticals, Inc.; VantagePoint; VIVUS Inc.; Wyeth Pharmaceuticals Inc.
Recibió becas de investigación clínica de: Agencia para la Investigación y la Calidad en la Atención de la Salud (AHRQ); Corcept Therapeutics Inc.; Cyberonics, Inc.; EPIX Pharmaceuticals, Inc.; Alianza Nacional para la Investigación de la Esquizofrenia y la Depresión; Instituto Nacional de Salud Mental; Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pharmacia; Solvay Pharmaceuticals, Inc.

Eduard Vieta, MD, PhD
Jefe del Departamento de Psiquiatría y Psicología del Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona (España)

Declaración de conflicto de intereses: **El Dr. Eduard Vieta** ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:
Trabajó como asesor o consultor para: Almirall Hermal GmbH; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Dainippon Sumitomo Pharma America; Eli Lilly and Company; Esteve; Ferrer; Forest Laboratories, Inc.; GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals, Inc.; Jazz Pharmaceuticals, Inc.; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; Pfizer Inc.; Pierre Fabre; Richter Pharma AG; Roche; Sanofi; SERVIER; Shire; Solvay Pharmaceuticals, Inc.; Sunovion Pharmaceuticals Inc.; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.; UCB Pharma, Inc.
Recibió becas de investigación clínica de: Almirall Hermal GmbH; Bristol-Myers Squibb Company; GlaxoSmithKline; European 7th Framework Program: Janssen-Cilag; NARSAD; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; Pfizer Inc.; Richter Pharma AG; Roche; Sanofi; Seny Foundation; SERVIER; Ministerio de Sanidad de España (CIBERSAM); Ministerio de Ciencia y Educación de España; Stanley Medical Research Institute; Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Junta directiva

Guy M. Goodwin, FMedSci
Según se indicó anteriormente.

John Harrison, CSci, CPsychol
Profesor asociado en el Centro para el Alzheimer del Centro Médico de la Universidad VU de Ámsterdam (Países Bajos)

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. John Harrison ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:
Trabajó como asesor o consultor para: AbbVie Inc.; Amgen Inc.; Anavex Life Sciences Corp.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Avraham Pharmaceuticals; AXON; Biogen Idec Inc.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bracket Global; Catenion; CRF Health; Dendron UK; Eisai Co., Ltd; Eli Lilly and Company; EnVivo Pharmaceuticals; Enzymotec Ltd.; ePharmaSolutions; Heptares; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.; Lundbeck, Inc.; MedAvante; Mind Agilis; MyCognition; Neurocog; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Nutricia; Orion Corporation; Pfizer Inc.; Prana Biotechnology; Pricespective; ProPhase; ProStrakan, Inc.; Reviva Pharmaceuticals Inc.; Roche; SERVIER; Shire; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.; TCG; TransTech Pharma; UCB Pharma, Inc.; Velacor
Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: Lundbeck, Inc.
Posee acciones, opciones de compra de acciones u obligaciones de: Neurotrack
Trabajó con interés comercial para: Metis Cognition Ltd
Otros: Recibió regalías de Oxford University Press y Blackwell Publishers

Siegfried Kasper, MD
Profesor y jefe del Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia de la Universidad Médica de Viena, Viena (Austria)

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. Siegfried Kasper ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:
Trabajó como asesor o consultor para: Angelini; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Organon International Inc.; Pfizer Inc.; Pierre Fabre; Schwabe Pharmaceuticals; Sepracor Inc.; SERVIER; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.
Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: Angelini; AOP Orphan Pharmaceuticals AG; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Organon International Inc.; Pierre Fabre; Schwabe Pharmaceuticals; SERVIER; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.
Recibió becas de investigación clínica de: Lundbeck, Inc.

Raymond W. Lam, MD, FRCPC
Profesor y director asociado de Investigación del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia Británica; director del Centro de Trastornos del Estado de Ánimo del Hospital UBC de la Vancouver Coastal Health; director ejecutivo de la Red Canadiense para el Tratamiento de los Trastornos del Ánimo y la Ansiedad (CANMAT), Vancouver (Columbia Británica, Canadá)

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. Raymond W. Lam ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:
Trabajó como asesor o consultor para: Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; Lundbeck, Inc.; Mochida; Pfizer Inc.; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Lundbeck, Inc.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER
Recibió becas de investigación clínica de: Bristol-Myers Squibb Company; Lundbeck, Inc.; Pfizer Inc.; St. Jude Medical
Otros: Recibió regalías de Cambridge University Press, Oxford University Press, Informa Press

Roger S. McIntyre, MD, FRCPC
Profesor de Psiquiatría y Farmacología de la Universidad de Toronto; jefe de la Unidad de Trastornos del Estado de Ánimo y Psicofarmacología de la University Health Network de Toronto (Ontario, Canadá)

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. Roger S. McIntyre ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:
Trabajó como asesor o consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Janssen-Ortho Inc.; Lundbeck, Inc.; Merck & Co., Inc.; Organon Pharmaceuticals USA Inc.; Pfizer Inc.; Shire
Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Eli Lilly and Company; Janssen-Ortho Inc.; Lundbeck, Inc.; Merck & Co., Inc.; Pfizer Inc.
Recibió becas de investigación clínica de: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Eli Lilly and Company; Janssen-Ortho Inc.; Lundbeck, Inc.; Pfizer Inc.; Shire

David J. Nutt, MD, PhD
Profesor de la cátedra de Neuropsicofarmacología “Edmond J. Safra”; director del Centro de Neuropsicofarmacología del Imperial College London, Londres (Reino Unido)

Declaración de conflicto de intereses: El David J. Nutt ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:
Trabajó como asesor o consultor para: Eli Lilly and Company; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.
Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals, Inc.; NalPharm; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Recibió becas de investigación clínica de: GlaxoSmithKline; Lundbeck, Inc.
Posee acciones, opciones de compra de acciones u obligaciones de: P1vital
Otros: Recibió honorarios de autor de: Reckitt Benckiser

Editora

Leanne Fairley, BJ Hon, directora científica de WebMD Global, LLC
Declaración de conflicto de intereses: Leanne Fairley, BJ Hon, ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

Revisor de contenido

Robert Morris, PharmD
Director clínico asociado de CME
Declaración de conflicto de intereses: Robert Morris, PharmD, ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.



¿NUEVA FRONTERA? TRATAMIENTO SEGÚN DOMINIOS. LA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN EL TDM

Moderador:

Guy M. Goodwin, FMedSci
Profesor de Psiquiatría
Departamento de Psiquiatría
Universidad de Oxford
Oxford (Reino Unido)

Dr. Guy M. Goodwin: Me llamo Guy Goodwin. Soy profesor de Psiquiatría del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Oxford, en Reino Unido. Es para mí un honor darles la bienvenida a este programa, titulado *¿Nueva frontera? Tratamiento según dominios. La disfunción cognitiva en el TDM.*



Instructores

Madhukar H. Trivedi, MD
Titular de la cátedra "Betty Jo Hay" de Salud Mental
Profesor de Psiquiatría
Jefe de la División de Trastornos del Estado de Ánimo
Universidad de Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas (EE. UU.)

Eduard Vieta, MD, PhD
Jefe del Departamento de Psiquiatría y Psicología
Hospital Clinic
Universidad de Barcelona
IDIBAPS, CIBERSAM
Barcelona (España)

Me complace dar la bienvenida a Madhukar Trivedi, titular de la cátedra "Betty Jo Hay" y profesor de Psiquiatría en el Southwestern Medical Center de la Universidad de Texas en Dallas (Texas, Estados Unidos).

También me gustaría dar la bienvenida a Eduard Vieta, profesor de Psiquiatría y jefe del Departamento de Psiquiatría y Psicología del Hospital Clinic de la Universidad de Barcelona (España).

Perspectiva general del programa

- Los dominios de la depresión, particularmente la cognición
- La biología del deterioro cognitivo en la depresión
- Las dificultades funcionales que enfrentan los pacientes con TDM y disfunción cognitiva
- La carga y el impacto económico de la depresión

En este programa, analizaremos los dominios de la depresión y conectaremos ese concepto con la cognición en particular. También explicaremos brevemente su biología y abordaremos las implicaciones funcionales y económicas de dicha disfunción para pacientes concretos en la sociedad más profunda.

Criterios diagnósticos del DSM-5 para un episodio depresivo mayor

Síntomas cognitivos como 1 de los 9 criterios diagnósticos para la depresión:

- Estado de ánimo depresivo
- Disminución del interés en el placer
- Cambio de peso
- Dificultad para concentrarse
- Insomnio
- Cansancio
- Cambios psicomotores
- Pensamientos relacionados con la muerte
- Sentimientos de desvalorización

Asociación Estadounidense de Psiquiatría *DSM-5*. 2013.

Dr. Goodwin: También explicaremos el tratamiento de la depresión según dominios. El fondo de esto es que, tradicionalmente, se ha hablado de la depresión mayor como una entidad monolítica: cuando decimos que una persona está deprimida, nos referimos a algo en concreto. Me gustaría preguntar a Madhukar cómo percibe él esta nueva forma de pensar, que surge en el Instituto Nacional de Salud (NIMH) de Estados Unidos. Se ha desarrollado una manera de pensar ligeramente diferente sobre todas las enfermedades psiquiátricas y sobre la depresión mayor en particular y, en cierto modo, se ha comenzado a deconstruir ese monolito. Madhukar, ¿cómo ve usted este desarrollo?

Proyecto "Criterios de dominios de investigación (CDI)" del NIMH

- Desarrolla nuevas formas de clasificar los trastornos mentales en función de las dimensiones conductuales y medidas neurobiológicas.

Investigación →

Los mecanismos básicos y su disfunción → Neurodesarrollo + interacción ambiental → Grupos de síntomas en trastornos múltiples

- Presenta una matriz de dimensiones funcionales agrupadas en 5 dominios amplios; la matriz fue creada en talleres de expertos dedicados a cada dominio
- Incorpora una base de datos de múltiples estudios

NIMH. Research Domain Criteria (RDoC). http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml

Dr. Madhukar H. Trivedi: Como ha mencionado, siempre hemos sabido que dos pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) pueden presentar síntomas totalmente diferentes y aún así reunir los criterios de la depresión. Más importante aún es que los pacientes también pueden presentar ciertos síntomas complejos que podrían reunir los criterios de muchos otros trastornos. El enfoque del NIMH es de utilidad a la hora de entender dos cosas fundamentales. La primera es que analiza los dominios de los síntomas individuales y procura conectarlos con el cerebro y el comportamiento. La segunda es que usa esos dominios y dimensiones para examinar los síntomas, ya que algunas personas tienen versiones menores y otras tienen versiones más complejas de dichos síntomas.

Esto nos permite traer el funcionamiento cerebral y la estructura cerebral al campo de la psiquiatría. La principal forma de hacerlo es tomar los dominios individuales de estos síntomas (como la anhedonia, la valencia negativa, etc.) y conectarlos con mecanismos similares y posteriormente con los circuitos neuronales y la presentación del síntoma. Todo esto nos ayudará a entender de qué forma se produce la disfunción cerebral y cómo se presenta en las distintas enfermedades. Con suerte, nos ayudará a entender mejor el diagnóstico, a contar con mejores clasificaciones diagnósticas y también nos ayudará a entender cómo se pueden desarrollar nuevos tratamientos.

Dr. Goodwin: ¿Cree usted que el término 'cognición' — con el que nos referimos a la capacidad de pensar con claridad, de recordar y de ejecutar actividades — encaja razonablemente en este tema?

Dominios y constructos de los CDI del NIMH

5 dominios CDI actuales

Sistemas de valencia negativa
Sistemas de valencia positiva
Sistemas cognitivos →
Sistemas para procesos sociales
Sistemas de activación/regulación

Constructos para los sistemas cognitivos

Atención
Percepción
Memoria declarativa
Lenguaje
Control cognitivo
Memoria de trabajo

- Los dominios reflejan el conocimiento actual sobre los principales sistemas de emoción, cognición, motivación y comportamiento social,
  - divididos en constructos funcionales (conceptos que representan una dimensión de comportamiento funcional especificado) caracterizados por genes, moléculas, circuitos, etc., que se emplean para medirlos

NIMH. Research Domain Criteria (RDoC). http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml

Dr. Trivedi: La cognición encaja en el concepto de dominios y dimensiones mucho más claramente que muchos otros síntomas. Esto se debe a que las dificultades de la cognición (es decir, la dificultad para pensar y la dificultad para realizar las funciones cotidianas) penetran en muchos de nuestros trastornos psiquiátricos. Tenemos que lograr entender mejor la fisiología del cerebro asociada a la cognición y cómo cambiarla. De modo que sí encaja en el tema según dominios.

Dr. Goodwin: Eduard, ¿cree usted que este enfoque es universal o simplemente se adapta a Estados Unidos? Esto ha surgido, en gran medida, como una iniciativa estadounidense.

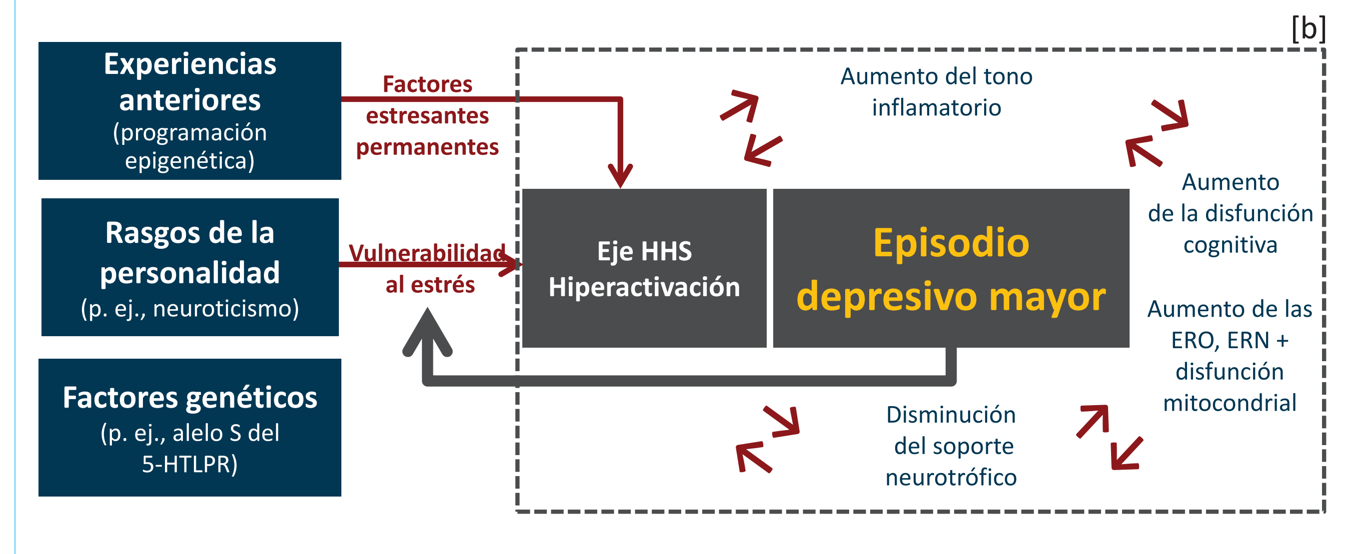
Dr. Eduard Vieta: Si bien es una iniciativa estadounidense, creo que muchos equipos de investigación ya han comenzado a abordar la cuestión y a eliminar, en cierta medida, los límites estrictos del "Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales", conocido como DSM, y otras especificaciones. La idea es superar estos límites y definir los llamados endofenotipos o dominios de síntomas que, de hecho, se presentan en todas las enfermedades en psiquiatría.

Dr. Trivedi: Durante muchísimo tiempo, hemos tratado de hacer esto en la práctica clínica al utilizar ciertos tratamientos para ciertos síntomas o al descartar ciertos tratamientos como posibles soluciones, por ejemplo en la depresión con ansiedad o en la depresión con melancolía. Hemos tratado de hacerlo *grosso modo* en cualquier caso, pero ahora creo que la ciencia y la investigación probablemente tratarán de equiparar este esfuerzo.

Dr. Goodwin: Usted ha mencionado el funcionamiento cerebral; la cognición está muy cerca del funcionamiento cerebral. El funcionamiento cerebral es algo que obviamente tienen en cuenta quienes están procurando desarrollar nuevos tratamientos. ¿Dónde diría que se encuentran las pistas clave que conectan el estrés, por un lado, con el cerebro? ¿Cómo cree que se producirá esa conexión?

La cognición en el TDM y el funcionamiento cerebral

- Deficiencias cognitivas en la memoria y la toma de decisiones al comienzo del curso del TDM
- Pueden ir acompañados de anomalías estructurales en el hipocampo y la corteza prefrontal que intervienen en funciones cognitivas [a]



a. Trivedi, M.H. *et ál. J Affect Disord*. 2014;152-154:19-27.
b. Carvalho, A.F. *et ál. CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(10):1819-1835.

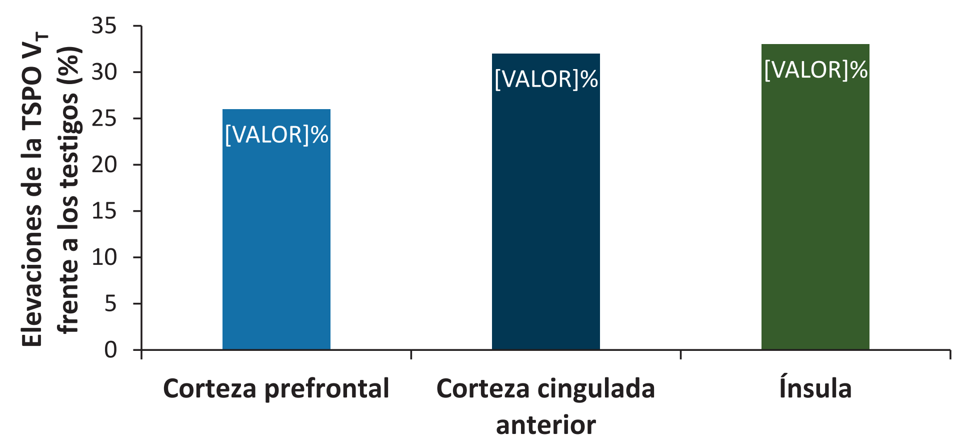
Dr. Trivedi: Esa es una pregunta muy importante. Desde hace mucho y con el respaldo de muchas investigaciones, tanto de su laboratorio como de otros, se ha sabido que el funcionamiento del hipocampo, por ejemplo, así como su estructura y volumen, están relacionados con la gravedad de las enfermedades asociadas con el funcionamiento cognitivo.

De igual modo, la neuroinflamación tiene un efecto negativo en los mecanismos de recompensa del cerebro. Ya contamos con muy buenos modelos animales y obviamente necesitaremos estudiar esto en modelos humanos para entender de qué modo el estrés, la neuroinflamación y el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) afectan al funcionamiento para incluso reflejarse inmediatamente en la capacidad de la persona para realizar las funciones cognitivas.

Dr. Goodwin: ¿Prevé usted que podremos utilizar biomarcadores de la depresión en la práctica clínica diaria? Sé que esto es visionario, pero ¿cree que sucederá?

Neuroinflamación en la depresión: estudio de casos y testigos con imágenes

- Elevación de la TSPO, un marcador de neuroinflamación, en pacientes con EDM (N = 20) frente a los testigos sanos (N = 20)



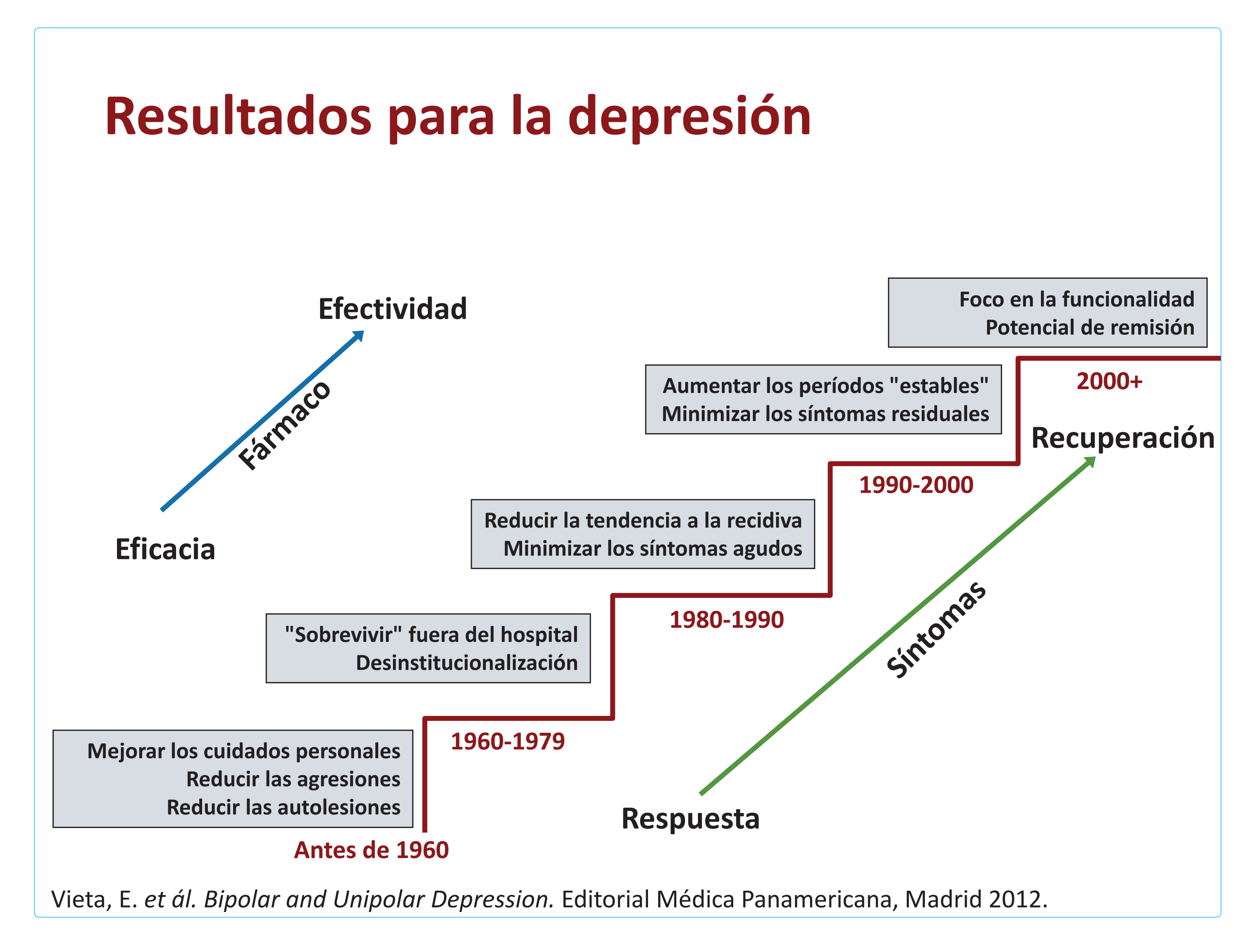
La expresión del polimorfismo rs6971 de gran afinidad de unión estuvo asociada con una TSPO V_T significativamente mayor.

TSPO V_T = densidad de la proteína translocadora medida por volumen de distribución

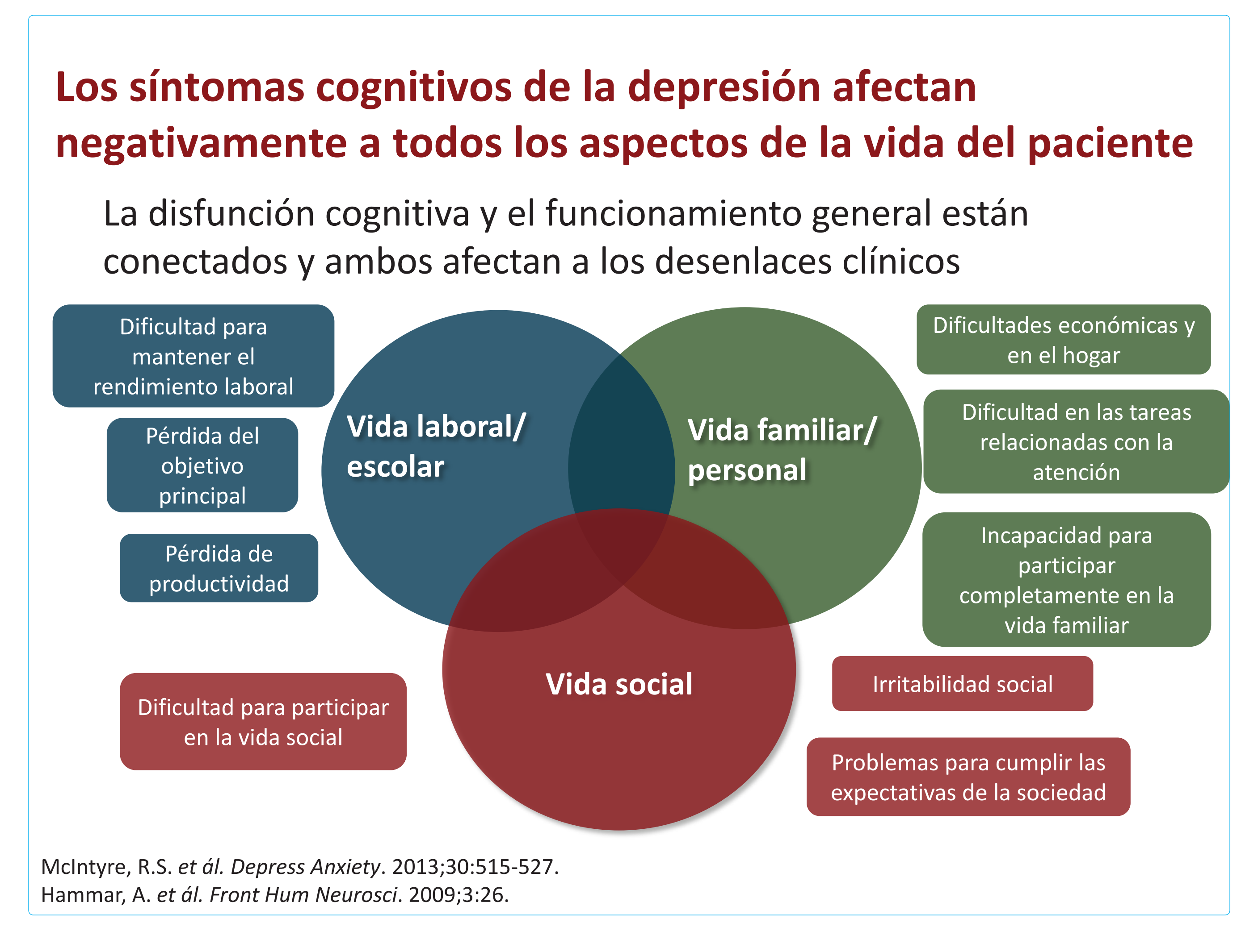
Setiawan, E. *et ál. JAMA Psychiatry.* 2015;72(3):268-275.

Dr. Trivedi: Creo que nos estamos acercando mucho. Tenemos muy buenos datos sobre la neuroinflamación, por ejemplo. Entre el 10 % y el 15 % aproximadamente de nuestros pacientes presentan signos significativos de neuroinflamación y síntomas asociados, como un deterioro de los mecanismos de recompensa. Cuando logremos un mejor entendimiento y encontremos los tratamientos óptimos, deberíamos estar en condiciones de continuar avanzando, no solo a través de los biomarcadores, sino determinando los tratamientos en función de los biomarcadores.

Dr. Goodwin: Se ha identificado la biología y estamos pensando que esta está muy relacionada con el paciente concreto y el funcionamiento cerebral. Ahora tenemos que avanzar un poco más en el curso de la enfermedad y pensar en los efectos sobre el funcionamiento. Eduard, quisiera conocer su opinión sobre cómo ve esa progresión en el paciente y cómo afecta a lo que sabemos sobre la enfermedad.



Dr. Vieta: Claramente hemos superado la época en la que lograr una mejoría en los pacientes y en su estado de ánimo era suficiente desde el punto de vista clínico. También hemos avanzado desde la época en la que nos concentrábamos más en la respuesta que en la remisión. Parte de esa remisión incluye el funcionamiento cognitivo. Eso es lo que dicen mis pacientes. Vienen a mi consulta y me dicen que les gustaría volver a ser ellos mismos: "Me gustaría ser la misma persona que era antes de deprimirme". Eso no es tarea fácil, ya que a veces supera un poco la capacidad del médico. Estamos avanzando, en cierta medida, porque estamos identificando algunos de los objetivos. En el pasado, solo hablábamos de estado de ánimo, energía y sueño. Ahora nos damos cuenta de que la depresión es mucho más que eso.



Hay varias dimensiones que afectan al funcionamiento; algunas de ellas están relacionadas con la ocupación y el lugar de trabajo. La dimensión ocupacional es muy importante porque tiene muchas consecuencias financieras y económicas, pero también está la vida familiar. Los familiares se quejan de que la persona que se ha deprimido no es la misma que conocieron o que tenían en casa antes de que esto sucediera. Además, está la dimensión relacionada con las actividades e interacciones sociales que claramente está deteriorada en muchos de nuestros pacientes, incluso después de que remitan los síntomas. El principal problema es que muchos de nuestros pacientes mejoran con los medicamentos y el tratamiento, pero no recuperan por completo el funcionamiento. Esa es la principal queja que oigo.

Dr. Goodwin: Si conectamos todo esto con lo que causa el deterioro, ¿ve alguna relación concreta con el dominio cognitivo que hemos identificado o es simplemente el resultado de los síntomas residuales? ¿Cómo formula los problemas que le describen sus pacientes?

Deterioro del dominio cognitivo y de la función ejecutiva en la depresión

- En una revisión de los datos publicados, 14 estudios de la depresión en su fase aguda indicaron un deterioro en cuanto a:
  - Inhibición
  - Resolución de problemas y planificación
  - Flexibilidad mental
  - Fluidez verbal
  - Toma de decisiones
  - Memoria de trabajo
- En estudios longitudinales, la mejoría del funcionamiento cotidiano no fue igual a la mejoría en los síntomas de la depresión
- El procesamiento de la información, la memoria y la fluidez verbal son indicativos de un funcionamiento académico, ocupacional y diario deficiente en el TDM

Hammar, A. *et ál. Front Hum Neurosci*. 2009;3:26.

Dr. Vieta: Muchos de nuestros pacientes nos dicen que se sienten mejor, que el medicamento y el tratamiento funcionan y que están más o menos contentos con el resultado. Sin embargo, cuando uno les pregunta por otras cosas, como por el trabajo, muchos de ellos admiten que no les va tan bien. Se olvidan de hacer cosas y cometen errores. Quizá el jefe les llame la atención porque no trabajan con la misma eficiencia que antes. La familia dice lo mismo básicamente: "está más irritable, está menos amable, habla menos". Este tipo de actitudes son muy importantes. Creo que están relacionadas con la cognición porque claramente se correlacionan con algunas de las funciones, como la función ejecutiva, la memoria y la atención, que junto con la velocidad de procesamiento, son los principales dominios que se ven afectados por la depresión de conformidad con varios estudios.

Dr. Goodwin: ¿Coincide eso con su experiencia?

Dr. Trivedi: Totalmente. Obviamente, los pacientes no siempre vienen y dicen "tengo anhedonia". Vienen y se quejan de la dificultad que tienen en el trabajo y con su cognición social. Otra queja importante de los pacientes es que dicen que mejoran los síntomas pero no mejora la cognición. Esto claramente afecta a su funcionamiento y es lo que les molesta, incluso más que la anhedonia.

Dr. Goodwin: Hay un dominio de la función que conocemos como cognición, que a menudo es responsable de los problemas continuos y de que la depresión se trate de manera deficiente o moderada sin una recuperación completa. ¿Cree que es necesario incluir mediciones en la práctica clínica? ¿Lo lleva usted a cabo o cree que podemos hacer sencillamente las preguntas correctas? ¿Cómo vamos a avanzar con la idea de ser más sensibles a los problemas?

Medición del deterioro cognitivo en la depresión

- El sistema de tratamiento por dominios incluirá mediciones (p. ej., iniciativa de investigación CDI)
- La medición rutinaria de la cognición permitiría documentar la disfunción, la mejoría y los ámbitos con deficiencias
- Los profesionales médicos también tienen que ser conscientes y hacer preguntas que produzcan respuestas que reflejen el verdadero funcionamiento
  - ¿Es usted la misma persona que antes de la depresión?
  - ¿Funciona usted en el trabajo igual que antes?

Dr. Trivedi: La cuestión de las mediciones está comenzando a ser muy importante en nuestro campo en lo que atañe a los síntomas de los dominios de la depresión mayor. Creo que esto se pronuncia aún más con la cognición, ya que a menos que midamos rutinariamente el funcionamiento cognitivo, es muy difícil para los pacientes verbalizar qué les preocupa, si bien gira en torno de la cognición. Tenemos que empezar a pensar en mediciones rutinarias de la cognición para que podamos documentar la disfunción, la mejoría y lo que queda por hacer si aún no se han recuperado.

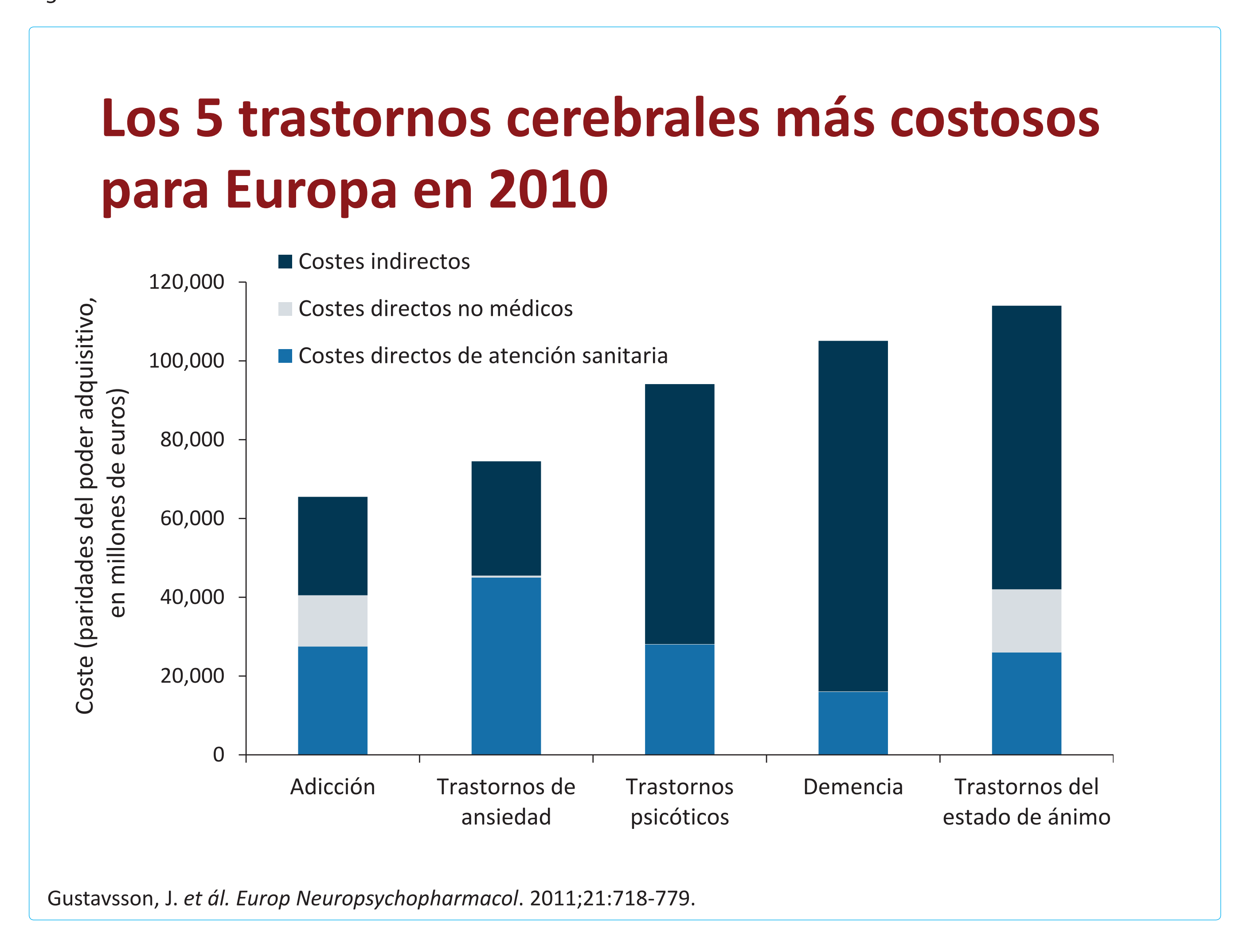
Dr. Vieta: Estoy de acuerdo en que necesitamos medir. También pienso que además necesitamos hacer las preguntas correctas. La medición es una idea y no todos tienen el tiempo y la posibilidad de hacerlo. Preguntar es muy importante. Si dedicamos tan solo 5 minutos a entrevistar al paciente después del tratamiento, quizá digan que están mucho mejor y eso es suficiente. Cuando uno dedica más tiempo, se da cuenta de que el paciente tiene deficiencias en el funcionamiento y la cognición, pero que no siempre las notifica.

Dr. Goodwin: ¿Tiene algún tipo de lista de las cosas que cree que sería útil que el médico preguntara?

Dr. Vieta: Para mí la pregunta clave es: "¿Es usted la misma persona que era antes de deprimirse?" A menudo la respuesta no es la que uno quisiera oír.

Dr. Trivedi: Como se ha mencionado, el deterioro laboral es otro aspecto sobre el que hablan los pacientes. Dicen: "Estoy mejor. Mis familiares se percatan de la mejoría, pero cuando voy al trabajo no estoy del todo presente. No estoy al 100 %". Ese es otro ejemplo de un área que podríamos medir.

Dr. Goodwin: Pasemos ahora a examinar las cuestiones económicas. Ninguno de nosotros es economista, pero todos somos conscientes de las implicaciones económicas de la medicina. Podría resultar útil reflexionar sobre el grado en que se puede medir el coste y la carga de la enfermedad, así como los esfuerzos que se han hecho para lograrlo. En 2010, se hizo una publicación importante en Europa que patrocinó el Consejo Europeo del Cerebro y que elaboró el Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (ECNP).[1] Me pareció que los hallazgos con respecto a los trastornos del estado de ánimo fueron sorprendentes. Eduard, ¿quisiera hacer algún comentario?

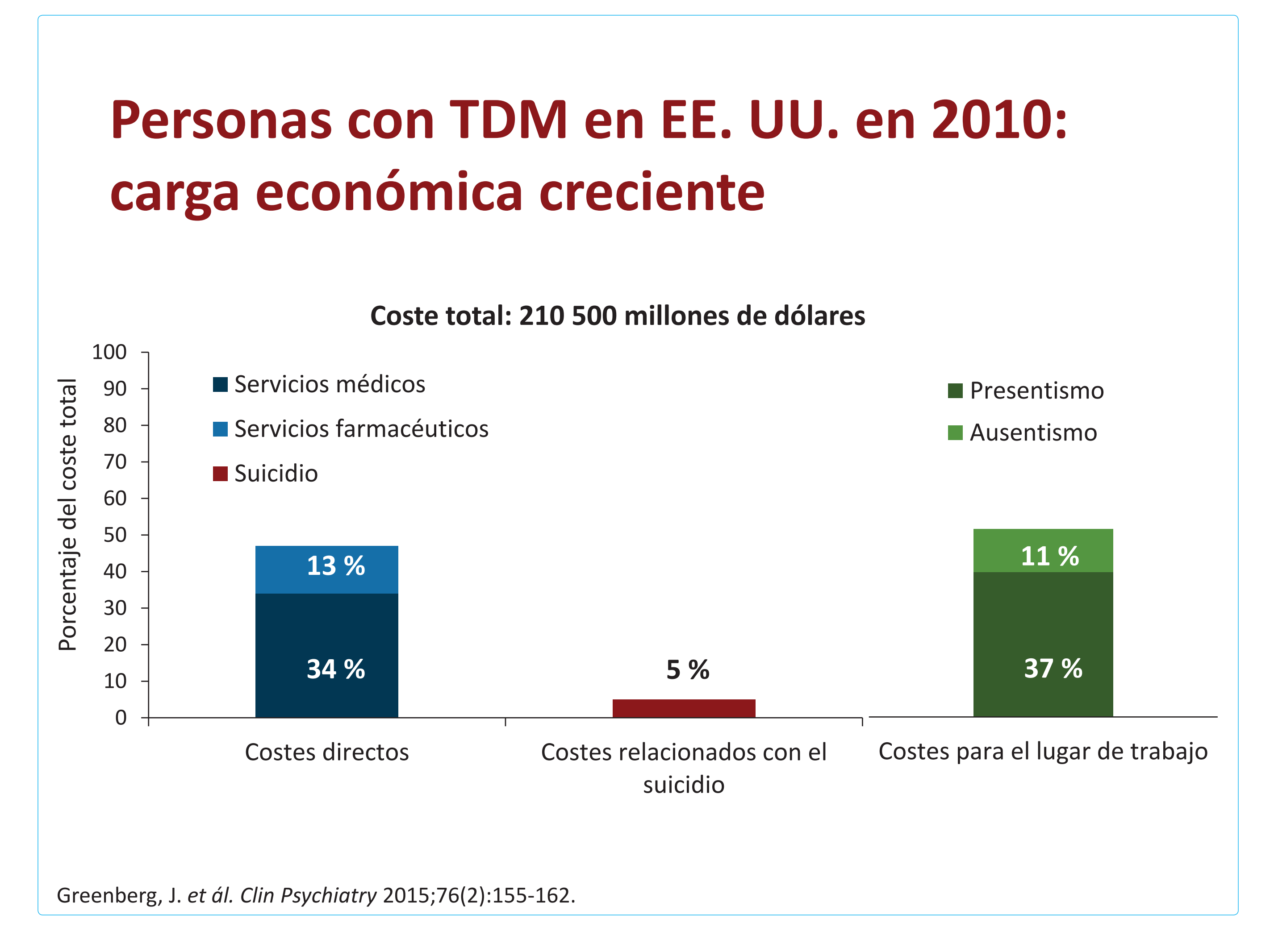


Gustavsson, J. *et ál. Europ Neuropsychopharmacol*. 2011;21:718-779.

Dr. Vieta: Claramente los costes de la depresión son asombrosos. No solo los costes directos, que claramente tienen que ver con los gastos de atención hospitalaria y ambulatoria, sino también los costes indirectos, que son enormes. Un ejemplo es el ausentismo, que es el tiempo que las personas pasan sin ir al trabajo, pero el presentismo también es muy importante. Muchas personas van a trabajar porque temen perder el empleo, pero no trabajan bien y no presentan un buen rendimiento.

Dr. Goodwin: Es posible que no conozcan el concepto de presentismo. ¿Cómo podemos definirlo de forma sencilla?

Dr. Vieta: Significa que la persona va a trabajar cuando no está en condiciones de hacerlo, particularmente desde el punto de vista cognitivo.

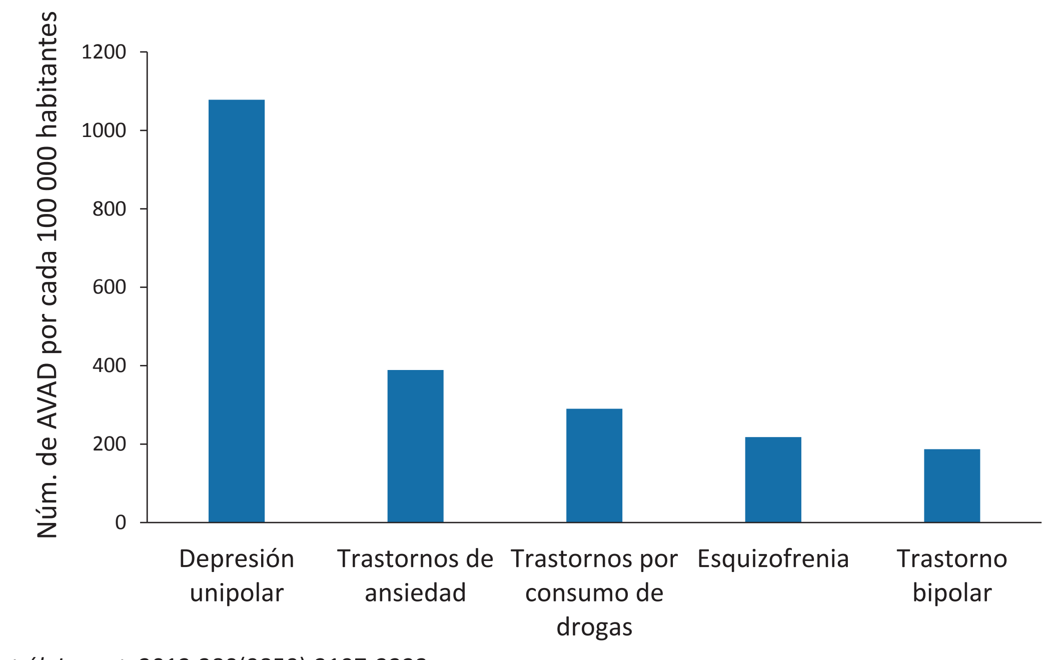


Dr. Trivedi: El presentismo es algo que todos entendemos, incluso personalmente. Cuando vamos a trabajar y hay personas a nuestro alrededor que no están en condiciones para ello, a menudo nos preguntamos por qué no son tan eficientes como lo eran el mes o el año anterior. Los pacientes también dicen que pueden obligarse a ir a trabajar, pero cuando están en el trabajo notan que la velocidad con la que trabajan, la cantidad de trabajo que logran terminar o la calidad de su trabajo se ven afectadas y eso les molesta. No están contentos de pasar desapercibidos. Sabemos que el presentismo es, de hecho, responsable de la mayoría de los costes de la enfermedad, al menos con respecto al empleo. Por lo tanto, creo que el presentismo es una cuestión importante que refleja los efectos del tratamiento.

Dr. Goodwin: Me llamó mucho la atención el hecho de que en el estudio europeo sobre "costes de los trastornos", el trastorno del estado de ánimo fuera el trastorno cerebral más costoso y que una gran parte de ese coste fuera indirecto.[2] Creo que el problema al que nos enfrentaremos a la hora de comunicar la importancia de la enfermedad es que esta no recae en los costes directos ni en los sistemas de salud, donde todos están acostumbrados a medir el coste hospitalario y farmacológico, por ejemplo. Es más fácil decir cuánto cuestan los tumores cerebrales, por ejemplo, porque esto entra dentro de los servicios hospitalarios. Cuando no es así, el problema puede subestimarse. De tal forma, nos enfrentamos a ese problema al abogar por mejoras en los tratamientos y servicios.

Años de vida en función de la discapacidad en 2010

Los AVAD cuentan cuántos años de vida saludable se pierden a raíz de un fallecimiento o una enfermedad no mortal o disfunción.

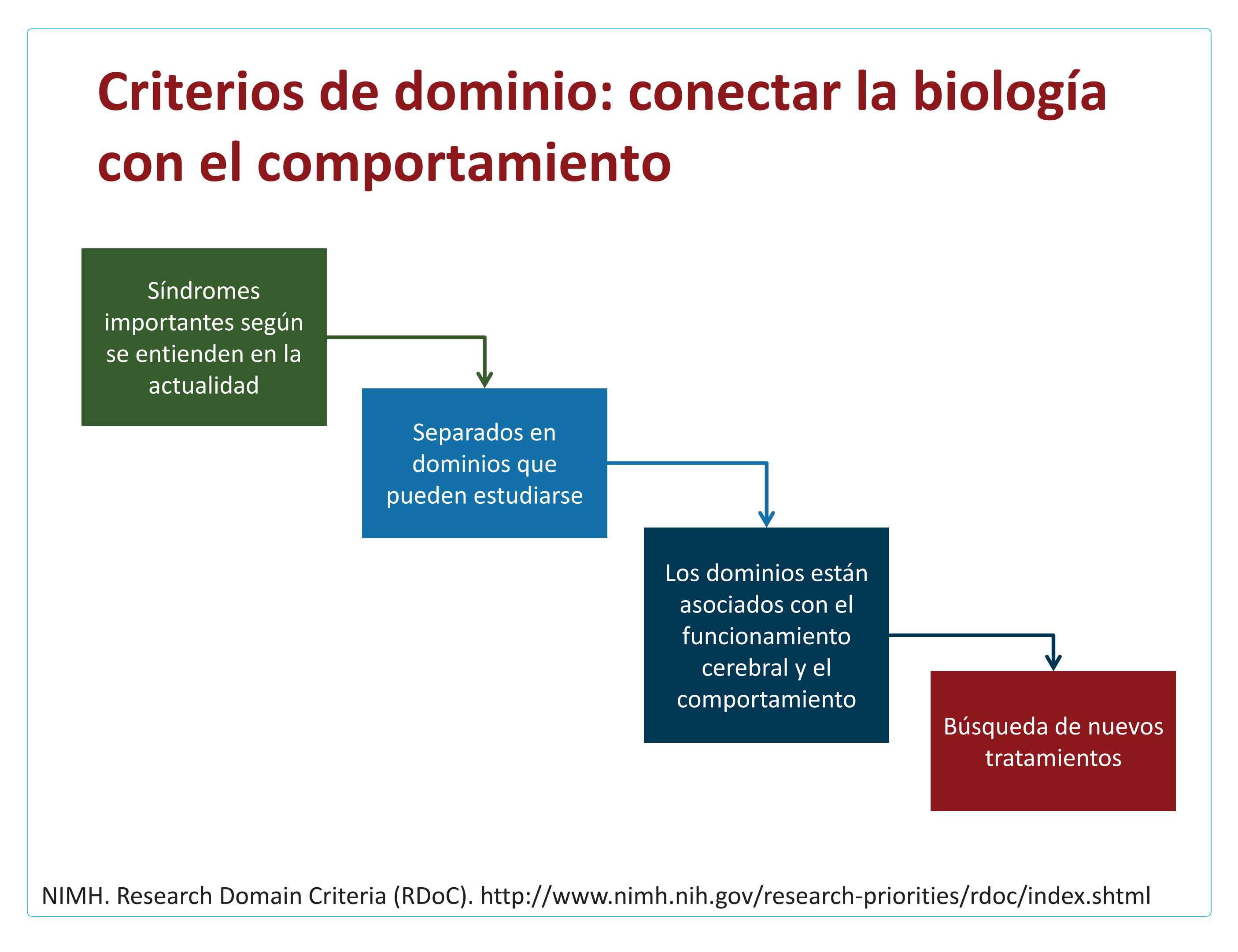


Murray, C.J. *et ál. Lancet.* 2012;380(9859):2197-2223.
Catalá-López, F. *et ál. Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(11):1337-1379.

Dr. Vieta: Muchos de esos estudios analizan los años perdidos por una discapacidad, que creo que tiene sentido, en vez de simplemente contar cuántos euros o dólares se gastan.

Dr. Trivedi: Tiene razón. En los trastornos mentales, nos olvidamos de que la consecuencia natural no es la muerte, como en otras enfermedades. Es un resultado a largo plazo. Esto comporta el estigma sobre por qué se debe gastar dinero en esta enfermedad. Creo que este coste, que supera los gastos estrictos en atención médica, debe destacarse y tenerse en cuenta.

Dr. Goodwin: Sí. Además, debemos hacérselo saber a otras personas, que es lo que estamos tratando de hacer ahora. ¿Tiene algún otro comentario sobre cómo relacionamos este enfoque multidimensional, multidominio, con las investigaciones de cara al futuro? Si estamos justificando un mayor gasto en investigación, tenemos que pensar cómo vamos a gastarlo. ¿Cree usted que tendríamos investigaciones basadas en el enfoque que hemos estado definiendo si nos concentráramos en diferentes dominios y particularmente en la cognición?



Dr. Trivedi: Eso creo. Hay dos cuestiones relativas a los criterios de dominio del NIMH que se han mencionado: (1) estamos descomponiendo los síndromes en dominios que podemos entender y estudiar y (2) dichos dominios se han asociado con el funcionamiento cerebral y conductual. En mi opinión esto implicará lo siguiente: (1) nos ayudará a entender mucho mejor estos síntomas o dominios, a conectarlos con la biología y el comportamiento cuando sea posible y (2) nos ayudará a activar la búsqueda de tratamientos innovadores, que es lo más importante.

Durante los últimos 20 o 30 años, hemos avanzado significativamente, pero a través de mecanismos similares, tratando de apuntar a los sistemas monoaminérgicos. De este modo, no hemos captado realmente la amplia gama de posibilidades del cerebro. La cognición es un muy buen modelo en el que no se trata simplemente de cambiar el funcionamiento de la serotonina o la norepinefrina. Requerirá que entendamos los circuitos y los mecanismos asociados, como los que se mencionaron al hablar de la neuroinflamación, así como la respuesta al estrés y los cambios en el HHS. Luego, tendremos que modificarlos mediante tratamientos selectivos. Es de esperar que este comportamiento relacionado con la biología al que apuntará el tratamiento logre avances en nuestro campo.

Dr. Goodwin: En lo que atañe a la actualidad, Eduard, ¿puede describir algunos de estos enfoques para encarar el tema de los síntomas no resueltos y los síntomas cognitivos?

¿Cómo restaurar la cognición y el funcionamiento en la depresión?

- Alcanzando la remisión después de episodios agudos
- Tratando la depresión subumbral
- Tratando las comorbilidades
- Mediante la actividad física
- Mediante el uso racional de fármacos
- Prescribiendo antidepresivos
- Implementando remediación cognitiva y funcional

Vieta, E. *et ál. Bipolar and Unipolar Depression.* Editorial Médica Panamericana, Madrid 2012.

Dr. Vieta: Si bien esperamos que iniciativas como la de los CDI aporten respuestas en cuanto a la neurociencia de la depresión y la cognición y todos esos síntomas, ya tenemos la oportunidad de tratar a nuestros pacientes. En primer lugar, necesitamos asegurarnos de que tratamos los síntomas subumbral, los síntomas subclínicos de la depresión. Muchos pacientes tienen síntomas residuales y estos se correlacionan con algunos de los problemas cognitivos que podemos identificar, de modo que es importante tratar a los pacientes con el objetivo de alcanzar una remisión completa. También es muy importante identificar las comorbilidades. Algunos pacientes se abstienen de decirnos que beben demasiado alcohol o que quizá toman benzodiacepinas indebidamente. Quizá tengan problemas médicos, como síndrome metabólico, hipotiroidismo u otros problemas que también pueden afectar a la cognición.

Hay otros problemas que también es importante abordar. No todos los tratamientos son iguales. Deberíamos poder identificar cuáles tratamientos son más seguros en cuanto a sus efectos cognitivos secundarios.[3]

Revisión sistemática: efectos cognitivos de los tratamientos en el TDM

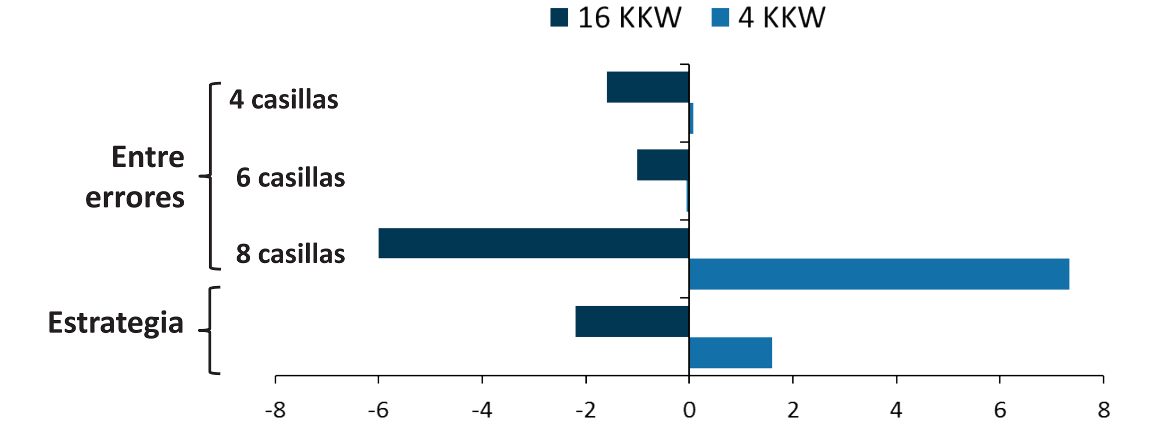
Compuesto	Hallazgo principal
Donepezil	• Mejoría de la memoria • En pacientes cognitivamente intactos, no ofrece un beneficio claro para prevenir la progresión a DCL/demencia o la recidiva de la depresión
Eritropoyetina	• Modula el procesamiento neural y cognitivo de la expresión facial en los pacientes deprimidos • Mejoría sostenida en el recuerdo y en la tarea de reconocimiento tras administraciones repetidas como coadyuvante
Galantamina	Puede proteger frente al deterioro en la retención de aprendizajes nuevos durante el TEC
Oxitocina intranasal	• Mejor desempeño en la prueba TLMO (cognición social) • Efecto diferencial en el cerebro de sujetos deprimidos y sanos en una tarea de atribución mental; mejoró la evaluación cognitiva y emocional
Lisdexamfetamina	Su aumento mejoró significativamente la función ejecutiva y los síntomas depresivos en el TDM leve
Modafinil	Mejora significativa en el test de interferencia de Stroop (FE) tras 4 semanas, como coadyuvante
S-adenosil metionina	Como coadyuvante, puede mejorar los síntomas relacionados con la memoria en la DRT
Vortioxetina	• Mejoró significativamente las medidas objetiva y subjetiva de cognición • Efecto positivo en comparación con placebo en la velocidad de procesamiento y el aprendizaje verbal y en la memoria

Solé, B. *et ál. Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(2):231-247.

Por otra parte, hay muchos medicamentos que son procognitivos. Un ejemplo fácil es la cafeína, que no es un medicamento, pero que tiene ciertos efectos procognitivos.[4] También podrían surgir otros fármacos en el futuro que puedan mejorar las capacidades cognitivas más allá de los síntomas de la depresión. También está la terapia cognitiva. En la actualidad, hay terapias, como la remediación cognitiva, que apuntan claramente a restituir la cognición en la depresión y otras enfermedades como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Hay otras estrategias también. El ejercicio es muy importante. Madhukar ha dirigido un ensayo muy curioso que demostró que el ejercicio es procognitivo y que tiene efectos positivos para la neuroplasticidad.[5] La dieta es importante, así como los hábitos saludables. Dormir bien es muy importante para la cognición.

Dr. Goodwin: ¿Es muy exigente el programa de ejercicios que propone para los pacientes?

Efecto dependiente de la dosis del ejercicio en la cognición en pacientes con TDM y síntomas cognitivos



- Los participantes a los que se aleatorizó para hacer ejercicio en dosis altas (16 KKP; N = 19) tuvieron un rendimiento significativamente mejor en los problemas más complejos de las tareas de memoria de trabajo espacial (8 casillas) que quienes hicieron ejercicio en dosis bajas (4 KKP; N = 20)

Greer, T.L. *et ál. Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):248-256.

Dr. Trivedi: En los estudios que hemos dirigido, la cantidad es similar a la que recomienda el sistema de salud pública para la salud cardiovascular o la salud pública general. La mayoría de los estudios se basan en un intervalo de entre 12 y 16 kilocalorías por kilo de peso por semana. Para una persona que pesa 70 kg, el intervalo es de aproximadamente 1 100 o 1 200 kilocalorías, que es el equivalente a 40-45 minutos de ejercicio 3 o 4 veces por semana, algo muy similar a lo que se recomienda para mantenerse sano.[6]

Lo que está diciendo el Dr. Vieta es algo que realmente debemos tener en cuenta. Durante muchísimo tiempo hemos tenido la idea de que se puede dar un medicamento o un tratamiento a los pacientes y lograr que se curen. Como ocurre con muchas otras enfermedades crónicas, no hay solo un tratamiento válido. Los resultados del estudio STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) dan buena fe de ello.[7] Tenemos que pensar en una modalidad de tratamiento integral. Especialmente con respecto a los síntomas cognitivos y residuales, necesitamos un enfoque de tratamiento multimodal y el ejercicio encaja muy bien. Como han demostrado estudios anteriores, el ejercicio en sí mismo puede ser antidepresivo.[6]

Dr. Goodwin: No obstante, no es difícil comenzar, aunque a veces sea difícil que el paciente lo haga. ¿Se cumple el programa de ejercicio?

Dr. Trivedi: Se trata de un problema importante. Hemos trabajado mucho en esto porque sabíamos de antemano que iba a ser un problema. El cumplimiento del programa de ejercicios es muy bueno, pero solo en estudios recientes. Tiene toda la razón en que, en la vida real, no solo con las personas con depresión, sino con la mayoría de nuestros amigos y compañeros, nos encontramos con el mismo problema a la hora de seguir un programa de ejercicios con regularidad.

Dr. Goodwin: ¿Hay alguna otra cosa sobre la que tengamos que reflexionar en este momento? Creo que hemos cubierto casi todas las cuestiones. Obviamente hay tratamientos especializados.

Prevención del deterioro cognitivo

- Para prevenir el deterioro cognitivo:
  - Farmacoterapia efectiva para prevenir las recidivas
  - Psicoeducación
  - Hábitos saludables (dieta, ejercicio, sueño, no fumar)
  - Mejorar la reserva cognitiva

Vieta, E. *et ál. Bipolar and Unipolar Depression.* Editorial Médica Panamericana, Madrid 2012.

Dr. Vieta: Sí, hay tratamientos especializados, pero creo que la prevención es importante. Cualquiera que ya haya tenido un episodio depresivo o algún otro trastorno mental por cualquier motivo debe pensar en evitar la depresión y los efectos cognitivos de la depresión. Esto funcionaría si "mejoráramos la reserva cognitiva", que es un término complejo que se ha definido en la enfermedad de Alzheimer,[8] si bien no es la misma situación. Esto incluye hacer ejercicios mentales y desafiarse a sí mismo en cuanto a la memoria y la lectura. La lectura es muy importante.

Dr. Trivedi: Me gustaría añadir a lo que están diciendo que enfoques como la activación conductual, que se centran en tomar la iniciativa de trabajar en mejorar la cognición, también pueden resultar muy útiles.

Dr. Goodwin: Todo eso es muy positivo porque destaca el hecho de que creemos que parte de esta función puede recuperarse con una intervención adecuada, a diferencia de otras causas de discapacidad cognitiva. Podemos terminar con una nota positiva.

Con qué debe quedarse

- Un enfoque según dominios tiene implicaciones para la investigación y la práctica clínica
- La depresión se puede deconstruir en dimensiones, una de las cuales es la cognición
- El deterioro cognitivo causa dificultades funcionales en el mundo real, que afectan al trabajo y a la capacidad social de los pacientes, con un impacto económico significativo
- El elemento cognitivo tiene implicaciones para el tratamiento
- La medición prospectiva de toda modalidad terapéutica es importante
- Los profesionales médicos deben preguntar a los pacientes sobre su capacidad para funcionar además de sobre su estado de ánimo

Hemos analizado la modalidad de tratamiento según dominios, que tiene implicaciones para la investigación, pero también implicaciones para la práctica. Hemos intentado deconstruir el enfoque monolítico de la depresión, que parecía ser una sola cosa. No obstante, creemos que puede considerarse una serie de cosas. Una de ellas es la dimensión cognitiva que, si no se logra recuperar, deriva en dificultades para funcionar. Dichas dificultades para funcionar en los pacientes del mundo real son bastante significativas. Tienen importantes efectos económicos y sociales y deben tenerse en cuenta de cara a la atención razonable de los pacientes. Por otro lado, constituyen un importante foco para el tratamiento en el futuro. ¿Tiene alguno de ustedes algo que decir al respecto?

Dr. Trivedi: Lo último que añadiría es que, en la medida de lo posible, debemos medir prospectivamente la modalidad que adoptemos, sea cual sea.

Dr. Goodwin: La medición es clave y debemos desarrollarla.

Dr. Vieta: Si pudiéramos medir el funcionamiento o al menos preguntar acerca de este, habríamos avanzado enormemente. No deberíamos preguntar solo sobre el estado de ánimo y sobre cómo “se siente” sino también “cómo le va”.

Dr. Goodwin: Por último, me gustaría recordar lo importante que es esta enfermedad como problema para la salud. También deberíamos tomarla más en serio en lo que atañe a la investigación y a la prestación de servicios.

Muchas gracias.

Este documento ha sido editado por razones de estilo y claridad.

Acrónimos

AVAD	=	años de vida ajustados por discapacidad
CDI	=	criterios de dominio de investigación
DCL	=	deterioro cognitivo leve
DRT	=	depresión resistente al tratamiento
DSM	=	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
EDM	=	episodio depresivo mayor
ERN	=	especies reactivas del nitrógeno
ERO	=	especies reactivas del oxígeno
FE	=	función ejecutiva
HHS	=	hipotalámico-hipofisario-suprarrenal
KKP	=	kcal/kg peso corporal
NIMH	=	Instituto Nacional de Salud Mental de EE. UU.
TEC	=	tratamiento electroconvulsivo
TLMO	=	test de lectura de la mente en los ojos
TSPO VT	=	densidad de la proteína translocadora medida por volumen de distribución

Bibliografía

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655-679.

2. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(10):718-779.

3. Popovic D, Vieta E, Fornaro M, Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRi antidepressants. *J Affect Disord*. 2015;173:211-215.

4. Powers ME. Acute stimulant ingestion and neurocognitive performance in healthy participants. *J Athl Train*. 2015;50(5):453-459.

5. Greer TL, Grannemann BD, Chansard M, Karim AI, Trivedi MH. Dose-dependent changes in cognitive function with exercise augmentation for major depression: results from the TREAD study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):248-256.

6. Rethorst CD, Trivedi MH. Evidence-based recommendations for the prescription of exercise for major depressive disorder. *J Psychiatr Pract*. 2013;19(3):204-212.

7. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Primary versus specialty care outcomes for depressed outpatients managed with measurement-based care: results from STAR*D. *J Gen Intern Med*. 2008;23(5):551-560.

8. Henderson VW. Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric*. 2014;17(Suppl 2):38-46.

Cláusula de exención de responsabilidad

Este documento es solo para fines educativos. No se otorgará ningún crédito de Formación Médica Continuada (CME) por leer los contenidos de este documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/collection/mdd09

Si tiene alguna duda relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad educativa en CME@webmd.net.

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada más arriba puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que se describen en esas situaciones son ficticios y no se pretende establecer ni se debe inferir ninguna relación con pacientes reales.

El material aquí presentado no refleja necesariamente las opiniones de WebMD Global, LLC, o de las empresas que patrocinan los programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden incluir productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa y para usos no recogidos en la ficha técnica de productos aprobados. Antes de utilizar cualquiera de los productos terapéuticos expuestos, se debe consultar a un profesional sanitario cualificado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de tratar a pacientes o aplicar cualquiera de las terapias que se describen en esta actividad educativa.